

INFERTILITATEA

Denisa Marina Protopopescu*

REZUMAT

Infertilitatea reprezintă atât o problemă medicală cât și una psihologică, pentru stabilirea diagnosticului fiind necesare anamneză și investigații aprofundate ale ambilor parteneri.

Articolul de față prezintă problema infertilității sub toate aspectele ei, de la anamneză, diagnostic, consiliere până la reproducere asistată și fertilizare în vitro.

Cuvinte cheie: infertilitate, reproducere asistată, fertilizare în vitro

DEFINIȚIE

Societatea Americană de reproducere medicală ASRM-imposibilitatea unui cuplu de a procrea timp de un an, având o viață sexuală normală, regulată și fără a utiliza mijloace contraceptive.

CLASIFICARE

- **primară** - un cuplu cu o viață sexuală normală, regulată, fără a utiliza nici un mijloc contraceptiv timp de un an sau mai mult nu a obținut nici o sarcină.

- **secundară** - un cuplu care a procreat în antecedente dar care de cel puțin un an de viață sexuală normală, regulată și fără a utiliza mijloace contraceptive nu mai poate obține nici o sarcină.

În 1978 Edwards și Steptoe au făcut posibilă nașterea primului copil rezultat prin tehnica de fertilizare in vitro și embryo-transfer.

ETIOLOGIA INFERTILITĂȚII

- boala trompelor uterine
 - tube blocate (boli inflamatorii pelvine cu etiologie Chlamidia, Gonococ, avort septic, implantare sterilet, chirurgia pelvină, sarcină extrauterină, perforația apendiculară)
 - chirurgia tubară
 - trompe patente dar anormale
- endometrioză
- infertilitatea de cauză neexplicată
- infertilitatea de cauză masculină
 - oligospermia
 - sperma cu motilitatea scăzută
 - sperma cu anomalie morfologică
 - anticorpi antispermatici la bărbat
- eșecul tratamentului prin inseminare cu donor

ABSTRACT

Infertility

The infertility represents a medical and psychological problem for diagnoses settlement, being necessary anamnesis and deeply investigation both partners.

This article presents the problem of infertility below in almost every way, since anamnesis, diagnosis, conciliation, up to assisted reproduction and vitro's fertilization.

Key words: Infertility, assisted reproduction, vitro's fertilization

- ostilitate a mucusului cervical
- eșecul tratamentului de inducere a ovulației
- absența sau anomalii ale ovarelor
 - afecțiuni ale axului hipotalamo-hipofizar
 - condiții ovariene
 - defect de fază luteală
 - menopauză precoce
 - boli genetice.
- terapia pentru cancer la femeie
- factori imunologici
- anomalii uterine
- infertilitatea de cauză vaginală
- cauze genetice
- boli sistemice
- factori de mediu
- vârsta pacienților

DIAGNOSTICUL INFERTILITĂȚII

Înainte de examinarea cuplului infertil acesta trebuie consiliat cu privire la modalitățile de tratament, rezultatele, beneficiile și riscurile tehnicilor de reproducere asistată. Odată motivat cuplul începe să fie investigat.

Istoricul și examenul fizic

Istoricul femeii

- menstrele: ajută în identificarea statusului ovulator prin regularitate și predictabilitate
- contraceptivele: istoric de sterilet (poate cauza endometrite sau endosalpingite), contraceptive injectabile (pot întârzia ovulația pentru perioade lungi)
- sexualitatea: raritatea sexului, vaginismul, coitus interruptus, dispareunia severă pot întârzia fertilitatea. Bolile transmisibile sexual trebuie diagnosticate și tratate
- istoric medical: boli cronice ca hipotiroidism, diabetul necontrolat, hiperandrogenemia pot cauza anovulație, tu-

*Denisa Marina Protopopescu - Medic primar obstetrică-ginecologie, supraspecializare în reproducere asistată, doctor în științe medicale, Spitalul Universitar de Urgență București și Medsana Medical Center

berculoza genitală poate duce la infertilitate. Dependența la droguri, alcool și/sau nicotină necesită evaluare.

- istoric chirurgical: chirurgie abdominală sau pelvină poate afecta funcția tubo-ovariană prin formarea aderențelor
- în antecedente tratament de infertilitate
- interferențe obstetricale (în caz de infertilitate secundară)
- antecedente heredocolaterale: probleme genetice și endocrine, insuficiență ovariană primară, menopauză.

Examinarea femeii

- Înălțimea și greutatea sunt cuprinse în indexul de masă corporală (BMI), schimbările bruște în greutate, forma corpului și statura sunt examinate pentru a exclude sindromul testiculului feminizant sau sd. Turner; distribuția părului sunt importante în excluderea hirsutismului sau hipoandrogenismului.

- Sâni. Sâni foarte mici în asociere cu amenoreea primară de obicei sugerează un hipoestrogenism. Se verifică și prezența galactoreei.

- Abdomenul. O examinare atentă abdominală poate descoperi boli sistemice sau o patologie pelvină.

- Examenul genital: mărirea de peste 2 cm a clitorisului sau un diametru peste 1 cm sunt semne de virilism, examen cu valve pentru a exclude o patologie pelvină, uneori examenul rectovaginal poate suspecta o endometrioză.

Istoricul și examenul bărbatului

Istoricul bărbatului

- Ocupația: mediu toxic sau radiațiile, căldura excesivă, vibrațiile pe testicule, mersul exagerat pe bicicletă, dopajul în cazul sportivilor de performanță sunt doar unele cauze de infertilitate.

- Sexul: practica coitului, ejaculări premature sau retrograde, schimbări ale libidoului.

- Cauze medicale: febră peste 38°C poate suprima spermatogeneza pe o perioadă de peste 6 luni, expunerea la raze X în zona genitală, accidente pe testicule, torsiunea testiculelor, tumori testiculare, oreion cu orhită, orhita TBC, epididimite, prostatite, infecții urinare repetate, gonoreea, diabetul, boli neurologice, medicația antihipertensivă, medicația antiulceroasă, nitrofurantoinul, spironolactona, colchicinele, dependența de droguri, alcool sau nicotină pot afecta spermatogeneza.

- Cauze chirurgicale: operații pentru testicul necoborât, varicocele, herniorafie, vasectomie.

Examinarea bărbatului

- Examenul general: obezitatea este asociată cu reducerea volumului testicular, sugerând afectarea spermatogenezei, trebuie exclus sindromul Klinefelter (membre foarte lungi disproporționate față de lungimea trunchiului, ginecomastia), semne de hipoandrogenism.

- Examenul abdomenului: excluderea unei hernii.

- Examenul genital: pentru a exclude testicule necoborâte, atrofi testiculară, consistența testiculelor (foarte moi-afectarea spermatogenezei), penis mic, varicocele, hipospadias, fimoză, secreții uretrale.

Evaluarea femeii

Evaluarea ovulației

Disfuncția ovulatorie reprezintă aproximativ 40% din cauzele de infertilitate. Ovulația se verifică prin următoarele

metode:

- clinic: cicluri menstruale regulate în perioada fertilă a vieții este asociată frecvent cu ovulația
- echografic: ecografia transvaginală a ovarelor și endometrială
- biochimic: dozarea progesteronului în faza luteală
- biopsia endometrială
- kiturile de ovulație
- alte metode care nu mai sunt folosite de rutină în investigarea modernă a infertilității sunt: măsurarea temperaturii bazale, evidențierea mucusului cervical

Evaluarea trompelor și peritoneului

- Histerosalpingografia (HSG)
- laparoscopia este considerată ca 'gold standard'
- sonosalpingografia
- Histerosalpingocontrast sonografia
- faloscopia
- 3DDoppler

Evaluarea uterului

- Histeroscopia
- HSG
- Echografia

Evaluarea colului uterin și vaginului

- Examenul bacteriologic al secreției vaginale, culturile de col, Pap testul, Chlamidia.

Evaluarea hormonală

- Dozările hormonale de FSH, LH, Estradiol în faza foliculară, Prolactina, TSH și Progesteronul în faza luteală sunt cei mai frecvent testați hormoni în infertilitate.
- testul cu clomiphene citrate.

Evaluarea bărbatului

Analiza spermei

- este primul pas în evaluarea cuplului infertil și este efectuată în același timp cu investigarea femeii. Este o metodă simplă de executat, ieftină, neinvazivă. Parametrii normali indică un volum de aproximativ 2 ml, pH 7,2-7,8, concentrația 20 milioane /ml, motilitatea peste 50%, leucocite sub 1 milion de celule/ml, sunt verificate viabilitatea, morfologia și anticorprii. Tehnica de colectare a spermei trebuie explicată bărbatului de la început (după o abținere între 3 și 5 zile, totul într-un recipient steril prin masturbare și de adus în sub o oră de la producere la temperatura corpului).

Dacă spermograma este anormală se vor face și alte investigații bărbatului:

- Examenul testiculelor, scrotului
- Echografia cu Doppler genitală
- Dozările hormonale: testosteronul, FSH, LH, prolactina
- Examinarea urinei în caz de ejaculare retrograd
- RMN hipotalamo-hipofizară
- biopsia testiculară la pacienții cu azoospermie obstructivă, volum testicular normal și FSH normal.

CONSILIEREA CUPLULUI INFERTIL

Medicul trebuie să comunice efectiv cu cuplul și să-l sprijine în aventura mentală, fizică, psihică și financiară pe care trebuie să o îndure.

Kinsberg a recomandat clinicienilor care tratează un cuplu infertil următoarele:

- să educe și informeze cuplul la fiecare vizită despre diagnosticul, prognosticul și opțiunile de tratament,
- să normalizeze aspectele emoționale
- să încurajeze cuplul în a nu se grăbi în decizii despre tratament
- să încurajeze cuplul să consulte un psiholog sau psihiatru.

TEHNICI DE REPRODUCERE ASISTATĂ

Clasificare

I. Una din clasificări cuprinde:

1. Inseminare de spermă

- intravaginal
- intrauterin.

Sperma poate fi de la

- partener/soț
- donor-cunoscut
- donor-anonim.

2. Tehnici relatate la IVF

- GIFT (transfer intrafalopian de gameți)
- PROST (transfer tubar în stadiu de pronuclei)
- ZIFT (transfer intrafalopian de zigoti)
- IVF-ET
- TEST (transfer tubar în stadiu de embrion)
- ICSI (injecție intracitoplasmică de spermă)
- SUZI (inseminare subzonală)

3. Alte tehnici

- DIPI (inseminare directă intraperitoneală)
- POST (transfer peritoneal de ou și spermă)
- FREDI (repunerea oualelor în tubele uterine cu inseminare întârziată).

II. Altă clasificare include

1. IVF-ET

2. GIFT

3. Microfertilizare asistată (MAF)

- tehnici de micromanipulare a gameților (PZD, SUZI, ICSI).

FERTILIZAREA IN VITRO

Selectarea pacienților

- infertilitatea de cauză tubară
- insuccesul chirurgiei tubare
- endometrioza
- ostilitate a mucusului cervical
- anticorpi antispermatici
- anomalii spermatice, oligospermie.

Tehnică

1. Inducerea creșterii foliculare-protocoale

Clomiphene citrate- hMG

- CC 50-100 mg zilnic în z2-6
- hMG 2-4 fiole (75IU-FSH și 75IU-LH)

hMG-FSH

Agoniștii de GnRH

- ca injecții subcutanate sau intramusculare sau injecție depot, spray nazal.

Compo- nenta	Nume comercial	Țimp de înju- mătățire	Po- tența	Administrare
Leuprolide acetate	Lupron	90 min	20-30	microcapsule subcutan
Triptorelin	Decapeptyl	30 min	144	microcapsule subcutan
Buserelin	Suprefact	80 min	20-40	subcutan și spray nazal
Goserelin	Zoladex	4-5 ore	50-100	implant
Nafarelin	Synarel	3-4 ore	200	spray nazal

Antagoniștii de GnRH

FSH uman recombinat

2. Monitorizarea clinică a inducerii ovulației

- 17- β-estradiolul-dezvoltarea foliculară
- ecografia ovariană și progesteronul-marker al funcției corpului luteum

3. Colectarea oocitelor

- per laparoscopic sau
- (1980-1982) cu ajutorul ecografului cu sondă transvaginală

Avantaje

- acces ușor la ovare
- fără pericol de traumă a vezicii urinare
- simplu
- zonele vasculare bine delimitate
- timp scurt
- evită punșionarea tegumentului
- ușor tolerată și acceptată de pacienți
- cost minim față de laparoscopie.

Complicații

- infecții
- sângerare
- formarea unui abces uterin
- perforarea intestinului, apendicelui, sau a vezicii, ruptura unui chist endometriotic.

4. IVF și cultura embrionilor

- mediile de cultură de la simpla soluție de tip ser fiziologic îmbogățită cu mediu ca Whitten și Earle, la mediile Ham F-10 și Ham F-12.
- sursa de apă purificată
- la medii se pot adăuga antibiotice, proteine, ser
- pH mediu =7,35-7,4 și osmolaritate= 280mOsm
- mediile se pot cumpăra
- embrionii se cresc într-o atmosferă de 5% bioxid de carbon în prezența unei presiuni reduse de oxigen (5% bioxid de carbon, 5% oxigen și 90% nitrogen) și în condiții ridicate de umiditate.

5. Embrio-transferul

- a plasa embrionii sănătoși în cavitatea uterină, unde ei vor parcurge sau nu procesul implantării

Considerații

- timpul ET (z1 până la z5)
- numărul embrionilor transferați
- cateterul utilizat: Wallace, Jones (silico sau politetrafluoretilene moi), Tomcat sau Frydman (semi-rigide din polietilen), TDT
- volumul mediului de transfer al embrionilor
- poziția pacientei (litotomie dorsală)
- locul de transfer în cavitatea uterină- la 1 cm proximal de fundul uterin.
- durata repausului la pat după ET nu afectează rata concepției.

6. Faza luteală

- progesteron (Utrogestan)
- hCG (Profasi sau Pregnyl).

BIBLIOGRAFIE

1. **Kingsberg SA.** Assisted reproductive techniques and male factor infertility: psychological perspectives on the treatment recommendations of IUI, IVF, ICSI. Syllabus from the course Male Infertility: The Medical and Psychological Team Approach to Treatment, sponsored by the American Society of Reproductive Medicine, 1996.
2. **Machelle M Seibel,** Infertility a Comprehensive Text, second edition, 1997 by Appleton & Lange
3. **Martin Dunitz,** Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Laboratory and Clinical Perspectives, 2001
4. **Denisa Marina Protopopescu,** Infertilitatea. Fertilizarea in Vitro si Reproducerea Asistata, Meteora Press, Bucuresti 2001
5. **Taylor & Francis Group,** The Art & Science of Assisted Reproductive Techniques (ART), 2003